

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

GARACOL® 32.5mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een Garacol 32.5mg implantatiespons meet 5 cm x 5 cm x 0,5 cm en bevat 50 mg gentamicinesulfaat (gelijk aan 32.5 mg gentamicine).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Implantatiespons.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Garacol, implantatiespons kan worden gebruikt bij infecties veroorzaakt door voor gentamicine gevoelige micro-organismen met name in de volgende indicaties bij volwassenen als:

- een adjuvante behandeling van residuele (vermoedelijke) infecties van het bot, te weten osteomyelitis en osteïtis.
- preventie van lokale infecties na rectumamputatie en excisie van sinus pilonidalis.

Garacol, implantatiespons wordt over het algemeen niet als monotherapie gebruikt bij bewezen of vermoedelijke infecties; het is aanbevolen tevens geschikte antibiotica systemisch toe te dienen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Als een adjuvante behandeling van residuele (vermoedelijke) infecties van het bot, te weten osteomyelitis en osteïtis: gewoonlijk één 32.5mg implantatiesponzen (tot hoogstens twintig 32.5mg sponzen).

Preventie van lokale infecties na rectumamputatie en excisie van sinus pilonidalis: gewoonlijk vier 32.5mg implantatiesponzen (tot hoogstens twaalf 32.5mg sponzen).

Pediatrische patiënten

Garacol mag niet worden gebruikt bij kinderen omdat er geen gegevens beschikbaar zijn.

Wijze van toediening:

Garacol moet DROOG worden gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 6.6)

Na heelkundig débridement van de infectiehaard wordt de Garacol, implantatiespons in de wondholte geplaatst. In klinische studies werd de implantatiespons afhankelijk van de situatie op verschillende wijzen toegepast, zoals: vlak aangebracht (zoals een bekleding); opgerold of opgevouwen (en los samengedruwd) in een wondholte en vermengd met spongiosa voor implantatie in een botholte.

Garacol, implantatiespons wordt gebruikt tijdens een heelkundige ingreep en wordt geabsorbeerd (biologisch afbreekbaar).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of andere aminoglycosiden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierinsufficiëntie

Alhoewel bij implantatie lage gentamicineserumconcentraties werden waargenomen, moeten bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie de voordelen van de behandeling zorgvuldig afgewogen worden tegen de mogelijke nadelige invloed op de nierfunctie.

In de klinische studies werd aangetoond dat de serumconcentraties van gentamicine doorgaans geen toxisch niveau bereiken (zie 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

Toch wordt aangeraden bij behandeling met Garacol, implantatiespons de serumconcentraties van gentamicine te meten en de nierfunctie te volgen via de serumcreatininespiegels.

Gelijktijdige behandeling met systemische aminoglycosiden dient te worden vermeden. Indien gebruik hiervan toch noodzakelijk wordt geacht, dan dient dit uitsluitend onder goede controle van serumaminoglycosidespiegels en nierfunctie plaats te vinden.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van aminoglycosiden bij patiënten met neuromusculaire aandoeningen, zoals myasthenia gravis of parkinsonisme, aangezien deze geneesmiddelen de spierzwakte theoretisch kunnen verergeren omwille van hun potentiële curare-achtige effecten op de neuromusculaire junctie.

Er bestaat kruisallergie tussen aminoglycosiden.

Er zijn geen gegevens bekend over toepassing van Garacol bij patiënten met immuunziekten of bindweefselziekten. Hoewel niet bewezen is dat het gebruik van dierlijke collagenen leidt tot exacerbaties van immuunziekten of bindweefselziekten zoals lupus erythematosus, sclerodermie en chronische polyarthritis, wordt geadviseerd Garacol bij deze patiënten slechts onder strenge controle toe te passen (zie onder Contra-indicaties).

Garacol implantatiespons natmaken voor gebruik kan leiden tot verlies van effectiviteit veroorzaakt door een voortijdige elutie van het wateroplosbaar gentamicinesulfaat (zie rubrieken 4.2 en 6.6).

Indien meerdere implantatiesponzen worden gebruikt, is plaatsing van een overloopdrain aan te raden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van Garacol, implantatiespons bij kinderen werd niet geëvalueerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hoewel de serumconcentraties van gentamicine na implantatie van Garacol doorgaans laag zijn, moet toch rekening worden gehouden met eventuele interacties van gentamicine.

- Gelijktijdige toediening van gentamicine of andere aminoglycosiden met krachtige diuretica, zoals furosemide of etacrynezuur moet worden vermeden aangezien deze diuretica op zichzelf reeds ototoxisch kunnen zijn. Bovendien kan intraveneuze toediening van diuretica de toxiciteit van aminoglycosiden verhogen door een wijziging van de serum- en weefselconcentraties van het antibioticum.
- Gelijktijdige en/of opeenvolgende systemische of topische toediening van andere potentiële neurotoxische en/of nefrotoxische geneesmiddelen, zoals cisplatine, andere aminoglycosiden, streptomycine, cefaloridine, viomycine, polymyxine B en polymyxine E kan de toxiciteit potentiëren.
- Gelijktijdig lokaal gebruik van β -lactamantibiotica met de implantatiespons kan resulteren in een significante wederzijdse inactivatie.

- Bij toediening van aminoglycosiden langs eender welke weg bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die de neuromusculaire junctie blokkeren, zoals succinylcholine of tubocurarine, anaesthetica of massale transfusies van met citraat ontstold bloed moet, met de mogelijkheid van neuromusculaire blokkade en ademhalingsverlamming rekening worden gehouden. Indien een neuromusculaire blokkade optreedt, kan deze worden gekeerd met calciumzouten.
- Gentamicine moet niet gelijktijdig met bacteriostatische middelen worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap, Vruchtbaarheid

De veiligheid van het gebruik van dit product bij zwangere vrouwen werd nog niet vastgesteld. Experimentele studies bij dieren zijn niet voldoende om de veiligheid te beoordelen bij de ontwikkeling van het embryo of de foetus, het verloop van de zwangerschap, en de peri- en postnatale ontwikkeling.

Aminoglycoside-antibiotica passeren de placenta en kunnen bij toediening aan zwangere vrouwen de foetus beschadigen. Het is niet bekend of gentamicinesulfaat de foetus kan schaden bij toediening aan zwangere vrouwen en of het een effect kan hebben op het voortplantingsvermogen.

Borstvoeding

Aangezien aminoglycosiden uitgescheiden worden in de moedermelk en ernstige bijwerkingen kunnen teweegbrengen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet men hetzij de borstvoeding hetzij de behandeling stopzetten, afhankelijk van het belang van het geneesmiddel voor de moeder.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Tabel van bijwerkingen

De bijwerkingen zijn opgesomd in systeem / orgaanklassen volgens MedDRA.

Beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequentiegroepen:

- Zeer vaak: $\geq 1/10$
- Vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$
- Soms: $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$
- Zelden: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$
- En zeer zelden: $< 1/10.000$
- Onbekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

| Systeem/orgaanklasse | Reacties | | | | | |
|-------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|--|------------------------------|--|
| | Zeer vaak ($\geq 1/10$) | Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) | Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) | Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) | Zeer zelden ($< 1/10.000$) | Niet bekend |
| Immuunsysteem-aandoeningen | | | | | | Anafylactische reactie Overgevoeligheid** |
| Zenuwstelsel-aandoeningen | | | | | | Sufheid Duizeligheid* |
| Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen | | | | | | Tinnitus* Doofheid* |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | | | | | Contact dermatitis Erytheem* Pruritus* |
| Nier- en | | | | | | Oligurie |

| Systeem/orgaanklasse | Reacties | | | | | |
|--|-------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------------|-------------------------|---|
| | Zeer vaak (≥1/10) | Vaak (≥1/100 tot <1/10) | Soms (≥1/1,000 tot <1/100) | Zelden (≥1/10,000 tot <1/1,000) | Zeer zelden (<1/10,000) | Niet bekend |
| urine­wegaandoeningen | | | | | | |
| Onderzoeken | | | | | | Gestegen ureum stikstof in het bloed, Gestegen creatinine in het bloed, Urinaire casts, Cellen in de urine (epitheel, rode bloedcellen in urine, witte bloedcellen in de urine) Proteïnurie |
| Algemene aandoeningen en toedienings­plaatsstoornissen | | | | | | Wondsecretie* |

*Zie "Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen".

** Zie rubriek 4.4

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen.

Er kunnen bijwerkingen op de vestibulaire en auditieve taken van de achtste craniale zenuw optreden, vooral bij systemische toediening van aminoglycosiden bij patiënten met nierbeschadigingen. Zoals met de andere aminoglycosiden kan mogelijke beschadiging van de evenwichtsorganen irreversibel zijn. Zie rubriek 4.5.

Erytheem, jeuk en toegenomen wondsecretie kunnen voorkomen omwille van de resorptie van collageen.

Kinderen

Gentamicine implantaten zijn niet geïndiceerd bij kinderen.

Andere speciale populaties

Effecten op de nieren komen meer voor bij patiënten met een eerdere incidentie van nierbeschadiging. Zie rubriek 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er worden geen significante bijwerkingen verwacht bij gebruik van meer implantatiesponzen. In geval van ernstige overdosering kan de serumconcentratie van gentamicine worden verlaagd met hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Aminoglycoside-antibiotica - andere aminoglycosiden, ATC-code: J01G B03

Garacol, implantatiespons is een steriel implantaat dat gentamicinesulfaat, een breedspectrumantibioticum, en collageen afkomstig van paarden als draagsubstantie bevat.

Werkingsmechanisme - Microbiologie

Gentamicine is een bactericide antibioticum uit de groep van de aminoglycosiden dat de normale eiwitsynthese in gevoelige micro-organismen inhibeert.

Farmacodynamische effecten

Het doel van de implantatie is het verkrijgen van lokaal hoge concentraties van gentamicine in de implantatieplaats, wat resulteert in eliminatie of onderdrukking van de (mogelijke) infectie. De lokale concentratie kan gedurende meerdere dagen hoog blijven.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gentamicine is actief tegen allerhande Gram-negatieve en Gram-positieve bacteriën.

Gevoelig (MIC < 1 µg/ml): Citrobacter, Staphylococcus species.

Matig gevoelig (MIC = 1-4 µg/ml): Pseudomonas aeruginosa, Proteus species, zowel indol-positief (P. mirabilis) als indol-negatief (P. vulgaris), Escherichia coli, Enterobacter, Serratia, Salmonella spp., Shigella, Klebsiella.

De meeste streptokokken zijn resistent tegen aminoglycosiden.

De bactericide concentratie van gentamicine is gewoonlijk één- tot viermaal de minimale remmingsconcentratie. Bacteriële resistentie door enzymatische inactivatie van gentamicine ontwikkelt zich doorgaans traag en stapsgewijs. Kruisresistentie tegen andere aminoglycosiden is mogelijk.

De combinatie van gentamicine met een penicilline of cefalosporine kan een synergistisch effect hebben op bepaalde stammen van bacteriën.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Zoals aangetroffen in wondvloeistof in verschillende onderzoeken, worden na één tot twee uur hoge lokale gemiddelde concentraties van gentamicine bereikt, gaande van 300 tot 9000 µg/ml. Hogere, maar ook lagere concentraties werden op één dag aangetroffen.

Deze concentraties zijn meerdere malen hoger dan de bactericide concentratie van gentamicine. De concentraties in het exsudaat blijven significant hoog gedurende ongeveer drie dagen na de operatie. Er kon geen verband worden vastgesteld tussen de dosis (aantal implantatiesponzen) en de concentratie in het exsudaat. Wel wordt vermoed dat er een omgekeerde relatie bestaat tussen de gentamicineconcentratie in het exsudaat en de lokale bloedtoevoer op de plaats van de operatie. Ook de wijze van implanteren en de lokalisatie van de implantatiespons spelen een belangrijke rol bij de afgifte van gentamicine: de gentamicinepiekconcentraties in het exsudaat zijn hoger wanneer de implantatiespons gebruikt wordt bij weke delen in vergelijking met het gebruik van de implantatiespons in bot.

In de aanbevolen dosis bedragen de maximale serumconcentraties doorgaans ongeveer 3 µg/ml bij de behandeling van botinfecties; bij de behandeling van weke delen infecties zoals vermeld onder indicaties kunnen hogere piekserumconcentraties (4 tot 5 µg/ml) worden vastgesteld. De serumconcentraties bereiken echter doorgaans geen toxische niveaus (>10 µg/ml).

Distributie:

De serumeiwitbinding van gentamicine bedraagt ongeveer 25-30%. Gentamicine passeert de bloed-hersenbarrière en de peritoneale en placentaire membranen.

Biotransformatie:

Gentamicine wordt gedeeltelijk metabolisch geïnactiveerd door conjugatie.

Eliminatie:

Concentraties in de gal zijn over het algemeen laag, hetgeen wijst op een minimale uitscheiding via de gal. Gentamicine wordt voornamelijk via de urine uitgescheiden, door glomerulaire filtratie. De klaring van gentamicine via de nieren komt overeen met die van endogeen creatinine. Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie is de klaring van gentamicine langzamer. Er kunnen hoge concentraties in de urine worden bereikt (meer dan 100 µg/ml).

Collageen wordt volledig geresorbeerd. De tijd nodig voor resorptie hangt af van lokale omstandigheden (cf. supra).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologische studies bij dieren hebben 2 doelorganen van gentamicine aangewezen: de nier en het interne oor, zoals men ook kan vaststellen bij andere aminoglycosiden. Dierproeven hebben aangetoond dat implantatie van Garacol goed getolereerd werd, zowel op lokaal als op systemisch niveau.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gerenatureerd paardencollageen 2,8 mg/cm² (280 mg per implantaat).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn voor het ogenblik geen onverenigbaarheden bekend. (Zie ook Interacties.)

6.3 Houdbaarheid

Het product is houdbaar tot en met de datum vermeld op de verpakking. Garacol, implantatiespons is 48 maanden houdbaar.

Garacol, implantatiespons is een steriel product.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Garacol, implantatiespons is verpakt in een steriele, blauwige (doorzichtige) Tyvek-verzegelde PETG-blisterverpakking, die secundair verpakt is in een doorschijnend en wit PET/PE Tyvek-zakje.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

De blisterverpakking moet aseptisch uit het buitenste zakje worden genomen en dan kan de implantatiespons aseptisch uit de blisterverpakking worden genomen. De implantatiespons moet droog worden gebruikt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).
Zodra het buitenste zakje geopend is, moet de implantatiespons worden gebruikt of worden weggegooid. Het product kan niet opnieuw worden gesteriliseerd.

Al het ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SERB SA
Avenue Louise 480
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GARACOL® 32.5mg is in het register ingeschreven onder RVG 20153.

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 januari 1997.
Datum van laatste verlenging: 25 juni 2008.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 6.5 en 6.6: 30 april 2020